

(Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ung. Franz Joseph Universität in Szeged. Vorstand: Prof. Dr. St. Rusznyák)

Die therapeutische Verwendung der Vitamine in der inneren Medizin

Von Prof. Stefan Rusznyák

Das eigentliche Vitaminproblem des praktischen Arztes ist die Frage, ob es außer den bekannten großen Syndromen der verschiedenen Avitaminosen noch andere Erkrankungen gibt, welche auf Störungen des Vitaminstoffwechsels zurückzuführen sind. *Szent-Györgyi* hat sicher recht, wenn er behauptet, daß die schweren Symptome von Beriberi oder Skorbut schon einen hohen Grad der Stoffwechselstörung bedeuten und daß kleinere Grade eines Vitaminmangels, ebenso wie im Tierversuch, auch beim Menschen sich als schädlich erweisen müssen.

Auf den ersten Blick scheint es eine leichte Aufgabe zu sein, diese sog. *Hypovitaminosen* herauszufinden. Man müßte nur untersuchen, welche Symptome dann entstehen, wenn der Vitaminbedarf des Organismus durch die Nahrung nicht vollkommen gedeckt ist, oder welche Symptome auf Zufuhr eines Vitamins verschwinden. Die Sache ist aber viel komplizierter, und schon bei dem ersten Schritt stoßen wir z. B. auf die Schwierigkeit, daß es fast unmöglich ist, den Vitaminbedarf eines Individuums anzugeben. Die bekannten Angaben sind höchstens als Annäherungswerte zu betrachten. Es ist sicher, daß der Erwachsene im Verhältnis zu seinem Körpergewicht weniger Vitamin braucht als der Säugling. Es ist wahrscheinlich, daß der Bedarf des Mannes größer ist als jener der Frau, da die Vitaminreserven der letzteren größer sind (*Poulsson*). Abgesehen von individuellen Verschiedenheiten wird jedoch die Unsicherheit in der Beurteilung des Vitaminbedarfs besonders dadurch sehr groß, weil der *Bedarf des einzelnen Individuums großen Schwankungen unterworfen* ist. Es ist bekannt, daß z. B. im Fieber und während Infektionskrankheiten der Bedarf stark erhöht ist. Magendarmkrankheiten können die Resorption hindern und gewisse atypische Kolistämme zerstören, z. B.

das C-Vitamin im Darne fast vollkommen (*Stepp* und *Schröder*). Darmschmarotzer können die Vitamine dem Organismus entziehen (Vitaminrobbbers — *Mc Intosh*) usw. Der wichtigste Umstand jedoch ist, daß der Bedarf in erster Reihe von der Zusammensetzung der Nahrung abhängt. Es ist überhaupt ein großer Fehler, wenn man die ganze Frage einseitig nur vom Gesichtspunkte der Vitaminzufuhr aus beurteilt. Die wahre Sachlage wird am besten von *Kühnau* formuliert, wenn er behauptet, daß eine Avitaminose zwar durch das Fehlen eines Vitamins verursacht wird, „dieses Fehlen jedoch nur die unspezifische Basis für die Entwicklung der Avitaminosesymptome darstellt, deren spezifische Ausprägung durch das Vorhandensein bzw. Ueberwiegen anderer Diätfaktoren bedingt ist“. Dadurch wird die auffallende Tatsache erklärt, daß das Fehlen eines Vitamins je nach der Zusammensetzung der übrigen Nahrung die verschiedensten Symptome verursachen kann. Aber sogar bei normaler Vitaminzufuhr können bei einseitiger Ernährung avitaminotische Symptome auftreten. So entsteht z. B. Beriberi trotz B₁-Vitamins, wenn viel Galaktose, und trotz des B₂-Vitamins Pellagra, wenn viel Rohrzucker verfüttert wird.

Aus alledem folgt, daß die Frage viel komplizierter ist, als man anfangs gedacht hat, und daß man sehr vorsichtig sein muß, wenn man den avitaminotischen Ursprung einer Krankheit beweisen will. Besonders groß sind natürlich die Schwierigkeiten, wenn es sich um geringere Grade eines Vitaminmangels, um eine Hypovitaminose handelt.

Zum Nachweis von *Hypovitaminosen* wurden verschiedene Methoden vorgeschlagen. Am einfachsten ist es, wenn es gelingt, geringere Grade eines bekannten avitaminotischen Symptoms nachzuweisen. Dies geschieht, wenn man mit quantitativen Sehtproben nach so geringfügigen Hemeralopien fahndet, welche noch keine subjektiven Beschwerden verursachen (*Jeans-Zentmire*). Es gibt Autoren, welche die nach langwierigen Krankheiten auftretenden arteriellen Hypotonien als ein Frühsymptom der B₁-Avitaminose betrachten, da die Hypotonie ein bekanntes Symptom des Beriberi ist. Bei Skorbut stehen die spontanen Blutungen in verschiedenen Organen im Vordérgrunde des Krankheitsbildes; auf der Suche nach einer C-Hypovitaminose ist es natürlich, wenn man bestrebt war, geringere Grade einer Capillarschädigung nachzuweisen.

Zu diesem Zwecke haben *Göthlin* und seine Mitarbeiter die Armeen mit einer Gummimanschette zusammengedrückt und den kleinsten Druck bestimmt, bei welchem die ersten Blutungen auftreten. Es handelt sich also um eine quantitative Ausführung des Rumpel-Leede'schen Phänomens.

Nach unserer Erfahrung ist eine andere von *Borbély* u. a. empfohlene Methode verlässlicher, bei welcher die Haut der Supraklavikulargrube durch ein Vakuum von bekannter Größe angesaugt wird.

Die Untersuchungen mit dieser Methode (*Armentano*) führten zu dem Ergebnis, daß nicht alle Fälle von Verringerung der Capillarresistenz auf C-Vitaminmangel zurückgeführt werden können. Nur dann, wenn nach Zufuhr einer genügenden Menge von Ascorbinsäure die Capillarresistenz in einigen Tagen normale Werte erreicht, darf eine C-Hypovitaminose angenommen werden. *Török* und *Neufeld* haben gefunden, daß bei C-Mangel der Katalasegehalt des Blutes sinkt, es ist jedoch nicht sicher ob diese Senkung ein spezifisches Zeichen der Avitaminose oder eine Teilerscheinung des allgemeinen Verfalles ist. Zahlreiche Autoren beschäftigen sich mit der quantitativen Untersuchung der Ausscheidung der eingeführten Ascorbinsäure und betrachten es als ein Zeichen von Hypovitaminose, wenn das Vitamin stärker als normal vom Organismus zurückgehalten wird. *Plant* und *Bülow* empfehlen zur Diagnose des C-Mangels die Untersuchung des Liquors auf Ascorbinsäure. Bekanntlich ist der Ascorbinsäuregehalt des Liquors im Kindesalter am höchsten (1.9 mg%) und nimmt mit zunehmendem Alter beträchtlich ab (1.7 mg% zwischen 20—35 Jahren, 0.9 mg% zwischen 35—60, und nur 0.4 mg% bei Individuen von über 60 Jahren). Die Abnahme im Fieber und bei gewissen Nervenkrankheiten betrachten sie als ein Zeichen von Hypovitaminose.

Die Diagnose einer Hypovitaminose aus dem klinischen Bilde einer Erkrankung, stößt wegen dem Vorhandensein von zahlreichen komplizierenden Faktoren, wie schon anfangs erwähnt wurde, auf sehr große Schwierigkeiten. Dazu kommt noch, daß einerseits die Ergebnisse von Tierversuchen gerade in der Vitaminfrage kaum einfach auf den Menschen übertragbar sind und andererseits bei einer unzureichenden Ernährung gewöhnlich nicht nur ein, sondern oft mehrere Vitamine in ungenügender Menge zugeführt werden.

So ist die menschliche *Beriberi*, z. B. nach *Stepp* und *Kühnau*, eine Folge von gleichzeitigem B₁- und C-Mangel, die *Sprue* eine Folge von B₂- und C-Mangel.

Noch verwickelter wird die Sachlage, wenn man auch die sog. *aspezifischen und pseudospezifischen Wirkungen der Vitamine* (de Raadt) in Betracht zieht. Früher sprach man von Wachstums-, antiinfektiösen Vitaminen etc. Heute wissen wir, daß dies nur unspezifische Wirkungen sind, und es ist sehr lehrreich, die Zusammenstellung von *Kühnau* zu betrachten, aus welcher ersichtlich ist, wie viele Vitamine bei der Entstehung eines Symptoms eine Rolle spielen können:

Steigerung der Resistenz gegen Infektionen: A, B₁, B₂, C, D, H;
Erhaltung der Funktionstüchtigkeit des Zentralnervensystems:

A, B₁, B₂, B₄, C;

Anämieverhütung: A, B₂, C, D;

Neubildung und Abbau von Knochensubstanz: A, B₁, C, D;

Wachstum: alle Vitamine außer H;

Erhaltung der Sexualfunktionen: A, C, E, Coward-Vitamin.

Trotz dieser Schwierigkeiten wäre es jedoch aus praktischen Gesichtspunkten sehr wichtig, jene Krankheiten zu kennen, bei welchen man durch Zufuhr von Vitaminen therapeutische Erfolge erwarten könnte. Im folgenden habe ich versucht, das in dieser Beziehung bisher Bekannte kurz zusammen zu stellen.

Hierher gehören zunächst die *Infektionskrankheiten*, besonders jene mit langem Verlauf. Wenn man auch heute nicht mehr daran denkt das A-Vitamin als das alleinige antiinfektiöse Vitamin zu betrachten, ist es doch bekannt, daß im Fieber und bei verschiedenen Infektionen der Vitaminbedarf des Körpers stark gesteigert ist, während gleichzeitig wegen Appetitlosigkeit, Magendarmstörungen und einseitiger Ernährung die Vitaminzufuhr oft nicht einmal das normale Ausmaß erreicht. Daraus folgt, daß man bei Infektionskrankheiten für eine reichliche Vitaminzufuhr besonders sorgen muß. *Mellamby* fand z. B. daß durch erhöhte Zufuhr von A-Vitamin bei Pneumonie, Masern und Puerperalsepsis die Mortalität bedeutend verringert wird.

Zahlreiche Autoren haben sich mit der Rolle der Vitamine bei der *Lungentuberkulose* beschäftigt. *Goldberg* führt z. B. die Bösartigkeit der Tuberkulose bei Negern und Indianern auf ungenügende Kalk- und D-Vitamin-Zufuhr zurück. *Pfannenstiel* und *Scharlau* empfehlen auf Grund von Tierversuchen A-, B- und D-Zufuhr (*Donato*, *Jacquot* und *Penau* ebenfalls). Demgegenüber hat *de Raadt* nachgewiesen, daß avitaminotisch ernährte Ratten appetitlos werden und die Verringerung ihrer Resistenz nicht durch Vitamin, sondern durch Kalorienmangel verursacht wird. Auch beim Menschen ist nach *Gordon* und *Flanders* die reichliche Ernährung wichtiger als die Ueberschwemmung des Körpers mit Vitaminen.

Sehr interessant sind die Untersuchungen von *Fujimaki* und seinen Mitarbeitern, welche beweisen, daß bei Ratten die A-Avitaminose Konkrementbildungen in den Harn- und Gallenwegen verursacht und bei Vitaminzufuhr diese Konkremente wieder aufgelöst werden. *De Raadt* und *van Leersum* haben gezeigt, daß die Ursache dieser Steinbildungen im Alkalischwerden des Harns und in der für A-Avitaminose charakteristischen Epithelschädigung zu suchen ist. Nach anderen Autoren (*Bliß*, *Livermore* und *Prather*)

spielt das D-Vitamin bei den Steinbildungen auch eine Rolle. Obwohl es sehr unwahrscheinlich ist, daß die menschliche Steinkrankheit eine einfache Avitaminose wäre, könnte man besonders bei Phosphat- und Oxalatsteinen vielleicht doch einen Versuch mit Lebertranmedikation machen.

Enge Beziehungen bestehen zwischen den Erkrankungen des *Magendarmkanals* und den Vitaminen. Einerseits können, wie schon erwähnt, Magendarmkrankungen infolge der verschlechterten Resorption zu Avitaminosen führen, andererseits verursacht Vitaminmangel Magen- und Darmstörungen. So hat man bei B-Mangel Appetitlosigkeit, Versiegen der Magensekretion und eine auffallende Magenatonie (*Rose, Stucky und Cougill*), bei D-Mangel starke Hypomotilität beobachtet (*Ané, Menville und Blackberg*), während C-Mangel zur Entstehung von Magengeschwüren führen sollte (*Schiödt, Sure und Thatcher*). Diese letztere Angabe können wir ebenso wie *Göthlin* und *Schultzer* widerlegen. Bei Ulcuskranken lassen sich gewöhnlich nicht einmal die Spuren einer Verringerung der Capillarresistenz nachweisen. Demgegenüber sind die Beobachtungen von *Hetényi* sehr beachtenswert, der bei *Colitis gravis* gute therapeutische Erfolge durch Zufuhr von Ascorbinsäure gesehen hat.

Es ist leicht verständlich, daß man an das Vorhandensein einer C-Hypovitaminose besonders bei solchen Krankheiten gedacht hat, welche mit *Blutungen* einhergehen. Eine ganze Reihe von Mitteilungen berichtet tatsächlich über gute Erfolge einer C-Vitaminbehandlung bei Thrombopenien, Magen-, Nieren-, Genitalblutungen und sogar Hämophilie (*Böger und Schröder, Vogt* etc.). Auch wir konnten in mehreren Fällen beobachten, daß die makroskopische Blutung bei der *akuten Glomerulonephritis* auf intravenöse Injektion von täglich 150—200 mg Ascorbinsäure in 2—3 Tagen verschwindet (*Korányi und Bentsáth*). Die Ursache dieser Wirkung ist nicht in der Veränderung der Plasmaeiweißkörper zu suchen (*Böger und Schröder*), sondern in der (durch die Methode von *Borbély* nachweisbaren) Erhöhung der Capillarresistenz.

Die Rolle der Vitamine bei *Stoffwechselkrankheiten*, wie z. B. der Antagonismus zwischen A, B₁ und der Schilddrüse, die Zusammenhänge zwischen der B-Gruppe und Insulin sind noch nicht geklärt. Vor kurzem hat *Wendt* über gute Erfolge einer Behandlung des Basedows mit A-Vitamin (täglich 3×30 Tropfen Vogan) berichtet. Das C-Vitamin hat eine gewisse Rolle im Pigmentstoffwechsel. *Szüle* und später auch andere Autoren konnten nachweisen, daß die braune Verfärbung der Haut bei Addison'scher Krankheit auf reichliche Zufuhr von C-Vitamin verschwindet,

ohne die übrigen Symptome des Nebennierenschwundes zu beeinflussen. Andere Pigmentationen, wie z. B. jene nach Bestrahlung mit Ultraviolett (*Drigalski*) und nach Zufuhr von Follikelhormon (*Jadasohn* und *Schaaf*) werden durch Ascorbinsäure nicht beeinflusst.

Die bekannte *antidermatitische* Wirkung des B_2 (G)-Vitamins führte auf den Gedanken, daß die *Furunkulosen* und *Dekubitalgeschwüre* bei langdauernden Infektionskrankheiten ebenfalls avitaminotischen Ursprungs sein können. Hieraus folgt die schon erwähnte Notwendigkeit der reichlichen Zufuhr von Vitaminen bei solchen Erkrankungen. Eine andere wichtige Wirkung des B_2 (G)-Vitamins ist die *antianämische* Wirkung. Die Sprue, welche gewisse Ähnlichkeiten mit der Biermer'schen Anämie aufweist, wird durch B_2 geheilt. Tatsächlich enthalten die in der Therapie der perniziösen Anämie verwendeten *Leberpräparate* und nach neueren Untersuchungen von *Katzag* auch der normale Magensaft große Mengen dieses Vitamins. *Castle* und *Rhoads* u. a. sind der Meinung, daß das B_2 der sogenannte extrinsic factor wäre. Diese Meinung wurde jedoch durch zahlreiche Untersuchungen (*Collazo* und *Sanchez-Rodriguez*, *Diehl* und *Kühnau*, *Wills* und *Naish* etc.) widerlegt, und vielleicht hat *Jeney* recht, wenn er annimmt, daß der antianämische Faktor nicht B_2 , sondern ein anderer zu der B-Gruppe gehörender Stoff sei und in irgendeiner Beziehung zu Arginin stünde. Der Gedanke, daß die bei der Perniciosa vorkommenden Erkrankungen des Nervensystems auf B_1 -Mangel zurückzuführen seien (*Drigalski*), bedarf noch einer Bestätigung.

Es würde den Rahmen dieser kurzen Zusammenstellung übersteigen, wollten wir alle Krankheiten aufzählen, bei deren Zustandekommen angeblich Vitamine eine gewisse Rolle spielen können. Ich erwähne deshalb nur kurz die *Zahncaries*, welche durch D-Hypovitaminose verursacht wird, die chronische *Bleivergiftung* und die *Tetanie*, wo ebenfalls eine Behandlung mit D-Vitamin empfohlen wird (*Boller*, *Holtz*), die zahlreichen Tierversuche, bei welchen durch übermäßige D-Zufuhr eine der menschlichen *Arteriosklerose* ähnliche Krankheit hervorgerufen wurde, die Rolle der Vitamine bei der *Sterilität*, dem habituellen *Abort*, der intra- und extrauterinen Entwicklung (*Vogt*) etc. Ob die Vitamine in der Pathologie der menschlichen *Tumorbildungen* eine Rolle spielen, ist sehr fraglich. In Tierexperimenten haben *Fränkel* und *Gereb* gefunden, daß Vitaminmangel die Tumorentwicklung hemmt, nach *Fodor* und *Kunos* wird diese durch C-Vitamin gefördert. Wahrscheinlich handelt es sich nicht um eine spezifische Vitaminwirkung, da nach *Villara* B- und C-Ueberdosierung und A-Mangel eine fördernde, während B- und C-Mangel und A-Ueberdosierung eine hemmende Wirkung haben.

Die *jahreszeitlichen Schwankungen* bei einzelnen Krankheiten hängen sicher eng mit der Ernährung und der Vitaminzufuhr zusammen. Im Winter fehlen wichtige Vitaminquellen des Organismus in unserer Speiseordnung, und es ist deshalb verständlich, wenn der Körper bis zum Frühjahr in den Zustand einer Hypovitaminose gerät. Tatsächlich hat *Gedda* gefunden, daß die Capillarresistenz von gesunden Individuen im Frühjahr verringert ist, was durch den von *Ippen* nachgewiesenen C-Vitaminmangel des Körpers im Winter verständlich wird. *P. v. Engel* fand, daß Meer-schweinchen, welche im Sommer eine winterliche Kost bekommen, sich gegenüber der Tuberkulose so verhielten wie die Tiere sonst im Winter. *Stub-Christensen* behauptet, daß die Häufung der menschlichen Tuberkulose im Frühjahr auf den winterlichen A- und C-Mangel zurückgeführt werden muß.

In einer kurzen Uebersicht kann natürlich nicht auf alle Einzelheiten der Vitaminprobleme eingegangen werden. Vieles ist noch ungeklärt, und ich habe mit Absicht außer gesicherten Tatsachen auch solche Beispiele erwähnt, bei welchen heute noch Vermutungen und Hypothesen eine große Rolle spielen. Trotz dieser Unsicherheit muß jeder, der sich mit diesen Fragen beschäftigt den Eindruck bekommen, daß die Vitamine in der menschlichen Pathologie — auch abgesehen von den klassischen Syndromen der Avitaminosen — eine große Bedeutung haben müssen. Es ist unwahrscheinlich, daß in unserem Klima und bei unserer Ernährung gesunde Menschen in einen Zustand von stärkerer Hypovitaminose gelangen könnten; einseitige Ernährung, Magendarmkrankheiten, Infektionen und vielleicht auch bis jetzt unbekannte Faktoren können jedoch, wie wir gesehen haben, einen Vitaminmangel verursachen. Es wird noch viele Forschungsarbeit und klinische Beobachtung notwendig sein, bis man in allen diesen Fragen ein klares Urteil haben wird.

Ané, Menville und Blackberg: Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1931, 29, 329. — *Armentano*: Zschr. ges. exp. Med. (im Erscheinen). — *Bliß, Livermore und Prather*: J. of Urol. 1933, 30, 639. — *Boller*: W. m. W. 1930, I, 304. — *Borbély*: M. m. W. 1930, 21. — *Böger und Schröder*: Klin. W. 1934, 23, 842; M. m. W. 1934, 34, 1335. — *Castle und Rhoads*: Lancet, 1932, I, 1198. — *Collazo und Sanchez-Rodriguez*: Klin. W. 1934, I, 736. — *Diehl und Kühnau*: D. Arch. f. kl. Med. 1933, 176, 149. — *Donato, Jacquot und Penau*: C. r. Acad. Sci. Paris 1934, 198, 397. — *Drigalski*: Klin. W. 1934, 226 und 1354. — *Engel*: Arch. f. Dermat. u. Syph. 1933, 167, 279. — *Fodor und Kumos*: Gyógyászt 1934, 479; Z. Krebsforsch. 1934, 40, 567. — *Fränkel und Geréb*: Z. Krebsforsch. 1933, 39, 97. — *Fujimaki*: Publ. of the League of Nations III. Helth 1926, III, 25, 396. — *Goldberg*: Arch. Physic. Ther. 1933, 14, 655. — *Gordon und Flanders*: Amer. Rev. Tbc. 1931, 23, 84. — *Göthlin*: J. Labor. a. Clin. Med. 1933, 18, 484; Skand. Arch. F. Physiol. 1931, 61, 225. — *Hetényi*: Orv. Hetilap 1935, 20. —

Holtz: D. m. W. 1934, 1202. — *Ippen*: Schweiz. m. Wsch. 1935, 19, 431. — *Jadassohn und Schaaf*: Klin. W. 1934, 23, 845. — *Jean*s und *Zentmire*: J. am. med. Assoc. 1934, 102, 892. — *Jeney*: Klin. W. 1935, I, 379. — *Karczag*: Orv. Hetilap 1935, 360. — *Korányi und Bentsáth*: Orv. Hetilap 1935, 14, 378. — *Kühnau*: Verh. d. deutsch. Ges. f. inn. Med. 1934, 415. — *Kühnau und Stepp*: M. m. W. 1933, I, 87. — *van Leersum*: Progr. méd. 1931, II, 1253. — *Mc Intosh*: Ann. int. Med. 1930, 4, 613. — *Mellanby*: J. am. med. Assoc. 1931, 96, 325; Edinb. med. J. 1933, 40, 197. — *Pfannenstiel und Scharlau*: Beitr. Klin. Tbk. 1930, 73, 351. — *Plaut und Bülow*: Klin. W. 1934, 49, 1744; 1935, 8, 276. — *Pouls*son: D. m. W. 1930, 1688; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 1930, 157, 84. — *de Raadt*: Z. klin. Med. 1932, 120, 781. — *Rose, Stucky und Cowgill*: Am. J. Physiol. 1930, 91. — *Schiödt*: Bibl. Laeg. 1934, 126, 383. — *Schultzer*: Hosp. Tid. 1934, 1190. — *Stepp*: Verh. d. deutsch. Ges. f. inn. Med. 1934, 384. — *Stepp und Schröder*: Klin. W. 1935, 5, 147. — *Stub-Christensen*: Acta tbc. skand. 1935, 5, 235. — *Sure und Thatcher*: Arch. of. Path. 1933, 16, 809. — *Szent-Györgyi*: D. m. W. 1934, I, 556; Verh. d. deutsch. Ges. f. inn. Med. 1934, 426. — *Szüle*: D. m. W. 1933, 17, 651. — *Török und Neufeld*: Klin. W. 1934, 51, 1816. — *Villarà*: Riv. Path. sper. 1933, 11, 128. — *Vogt*: M. m. W. 1934, 791; 1935, 263. — *Wendt*: M. m. W. 1935, 29, 1160. — *Wills und Naish*: Lancet 1933, I, 1280.
